Ueber die Einwirkung verschiedener Akridinderivate auf Infusorien.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Danielsohn, cand. med.
aus Berlin.

München 1899.
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Lossen.

Ueber die Einwirkung verschiedener Akridinderivate auf Infusorien.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Danielsohn, cand. med.
aus Berlin.

ACAD. LUDD. BAT. BIBL.

München 1899.
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Lossen.

Referent: **Herr Professor Dr. H. Tappeiner.**

Meinem lieben Vater

in Dankbarkeit

gewidmet.

Gelegentlich einer vergleichenden Untersuchung der Wirkung von Brom und Bromsalzen auf niedere Organismen mit anderen Stoffen machte Binz[1]) die wichtige Entdeckung, dass Chinin in hervorragendem Masse auf Infusorien der Heujauche, speziell auf Paramaecien einwirke. „Eine Lösung von 1 : 1000 tötet in 2 Minuten, eine solche von 1 : 10000 in 2 Stunden, nachdem schon binnen 5 Minuten die Zeichen beginnender Paralyse eingetreten sind. Später quellen die Tierchen auf, nachdem sie sich im Innern gleichmässig körnig schwarz gefärbt, und zerfliessen binnen wenigen Stunden zu Detritus."

Andere Alkaloide, wie Morphin und Strychnin, dagegen werden in bei weitem stärkeren Konzentrationen von den Infusorien ertragen. So tötet salzsaures Morphin bei einer Koncentration 1 : 60 noch nicht in einer Stunde; salpetersaures Strychnin 1 : 100 wird von den Paramaecien über 2 Minuten ertragen.

Da drängte sich die Frage auf, von welchem Atomenkomplex im Moleküle des Chinins denn diese so bemerkenswerte Wirkung des Alkaloids ausgeht. Eine diesbezügliche, von G. Grethe[2]) auf Veranlassung Prof. Tappeiners unternommene Unter-

[1]) Wirkung antiseptischer Stoffe auf Infusorien von Pflanzenjauche. Centralblatt f. med. Wissenschaften 1867. Nr. 20.

[2]) Deutsches Archiv f. klinische Medicin. Bd. LVI. S. 189.

suchung führte unter anderem zu dem Ergebnisse dass das γ-Phenylchinolin, ein Spaltungsprodukt des Chinins, nebst dessen näheren Derivaten diese Wirkung in noch bedeutend höherem Grade besitzt, als das Chinin selbst.

Diese von Grethe begonnenen Untersuchungen wurden von Prof. Tappeiner[1]) weiter verfolgt, welcher, veranlasst durch eine gewisse Aehnlichkeit in der Konstitution der Phenylchinoline mit dem unter dem Namen Phosphin bekannten gelbem Farbstoffe, u. A. die Wirkung dieser Farbstoffe auf Paramaecien untersuchte. Es ergab sich nun, dass die Phosphine die bereits so stark wirkenden Phenylchinoline an Giftigkeit für Infusorien weit übertreffen, da selbst Verdünnungen von 1 : 1000000 nach 2—4½ Stunden sich als sicher tötlich erweisen, während es zur Hervorbringung der gleichen Wirkung durch Phenylchinolin einer 25mal stärkeren Konzentration, einer Verdünnung von 1 : 40000 bedarf.

Es ist nun von hohem Interesse zu prüfen, inwieweit andere den Phosphinen in ihrer chemischen Zusammensetzung nahe verwandte Körper sich als giftig für Infusorien erweisen, eine Aufgabe, der ich mich auf Veranlassung des Herrn Prof. Dr. Tappeiner unterzogen habe.

Die von mir untersuchten Substanzen, deren Wirkung in folgendem beschrieben werden soll, gehören, wie die Phosphine, zur Gruppe der Akridine, einer noch höher kondensierten Benzolverbindung als die Chinoline.

---

[1]) Deutsches Archiv f. klinische Medicin. Bd. LVI. S. 369.

Bevor ich jedoch die Resultate meiner Untersuchungen mitteile, bleibt mir noch übrig, über die Versuchsanordnung einige Worte voranzuschicken. Ich experimentierte mit Paramaecium caudatum, grossen und leicht zu beobachtenden Paramaecien, die ich aus dem hiesigen zoologischen Institut erhielt und von denen ich mir eine Kultur mit einem Macerationsaufgusse von Muschelfüssen anlegte. Ein Tropfen der zahlreiche Paramaecien enthaltenden Flüssigkeit und ein Tropfen der zu untersuchenden Lösung wurden auf einem Deckgläschen gut gemischt und zur Vermeidung der Verdunstung und jeglichen Druckes auf einem Objektträger mit hohem aufgekittetem Glasrand im hängenden Tropfen untersucht. Die Tropfen wurden mit zwei gleichgrosse Tropfen gebenden Pipetten entnommen. Wie Grethe zeigte, und ich mich auch selbst überzeugte, bewahren in einem derartig hängenden Jauchetropfen die Paramaecien noch nach Tagen unveränderte lebhafte Bewegung und zeigen keine Formveränderung. Das durch keinerlei Substanzen geschädigte normale Paramaecium zeigt ein helles, gekörntes Protoplasma, es bewegt sich sehr lebhaft und geradlinig fort. Setzt man dagegen wirksame Agentien zu, so geht nach mehr oder weniger langer Zeit die geradlinige Bewegung in eine kreisförmige, um die eigene Achse rotierende Bewegung über, die schliesslich auch erlischt, und das Paramaecium völlig bewegungslos daliegt. Dann bemerkt man als Beginn des Zerfalls das Auftreten von zahlreichen Vacuolen im Protoplasma, die immer grösser werden und schliesslich aus dem Zellleib samt dem übrigen Protoplasma austreten.

Diese drei Stadien der Einwirkung, Eintritt der Rotationsbewegung, völliger Stillstand und Zerfall, habe ich genau der Zeit nach beobachtet und tabellarisch aufgezeichnet.

Jedoch zeigte sich noch eine äusserst auffällige Erscheinung in der Wirkungsweise der Akridinderivate, der Einfluss der Beleuchtung:

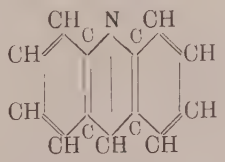
Stellte ich Untersuchungen an klaren, hellen Tagen an, so erwiesen sich die Substanzen enorm viel stärker wirkend, als wenn ich bei trübem Tageslichte experimentierte. Der stärkste Grad der Wirkung jedoch wurde erreicht, wenn ich direkt im Sonnenlichte die Stoffe einwirken liess. Leider liess sich letzteres aus naheliegenden Gründen nicht bei allen Substanzen durchführen; ich habe mich daher im allgemeinen auf die Angabe der Wirkung bei hellem, klarem und bei trübem Licht beschränkt und nur bei einzelnen Stoffen ihre Wirkung im Sonnenlicht beschrieben. Das Wesen dieses interessanten Lichteinflusses ist, soweit ich unterrichtet bin, noch nicht erforscht; diesbezügliche Untersuchungen haben noch zu keinem positiven Resultat geführt.

Ich gehe nun zur Besprechung der einzelnen von mir untersuchten Körper über.

I. Phenylakridin.

	1 : 1000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000
Bei klarem Licht.				
Rotationsbewegungen	—	3—4 Min.	7 Min.	12 Min.
Stillstand	momentan	5 „	12 „	21 „
Zerfall	momentan	8 „	20 „	30 „
Bei trübem Licht.				
Rotationsbewegungen	—	6 „	10 „	1 Std.
Stillstand	momentan	20 „	26 „	$1^1/_2$ „
Zerfall	momentan	35 „	50 „	$1^3/_4$ „

Die Stammsubstanz Akridin $C_{13}H_9N$ ist ein Analogon des Pyridins und Chinolins und stellt ein Anthracen dar, dessen eine mittlere CH-Gruppe durch Stickstoff ersetzt ist; die dritte Affinität des N-Atoms ist mit dem gegenständigen C-Atom verbunden, es hat also die Konstitutionsformel:



Zur Untersuchung gelangte das salzsaure Salz, wobei sich noch eine Schwierigkeit ergab, die auch bei den zur Untersuchung gelangten Derivaten Methyl- und Phenylakridin sich zeigte. Die Lösungen dieser Salze reagierten schwach sauer, beim Versuch zu neutralisieren, fiel die Base aus.

Durch Zusatz sehr geringer, wie Grethe nachgewiesen, die Paramaecien noch nicht schädigender Mengen einer verdünnten HCl-Lösung musste dies gehindert werden.

Wie aus obiger Tabelle hervorgeht, ist die Wirkung des Akridins eine recht beträchtliche. Während Chinin in einer Lösung 1 : 10000 Paramaecien erst in 2 Stunden tötet, so sehen wir hier eine tötliche Einwirkung in 50 bezw. 20 Minuten. Hinter dem von Grethe untersuchten γ-Phenyl-p-Methoxychinaldin, was er als am stärksten wirkendes Chinolinderivat gefunden hatte, und dem von Prof. Tappeiner untersuchten Phosphin, bleibt es allerdings noch bedeutend zurück; denn diese Körper töten Paramaecien in in gleicher Konzentration schon in 4—5 Minuten.

II. Akridin.

	1 : 1000	1 : 5000	1 . 10000	1 : 20000
Bei klarem Licht.				
Rotationsbewegungen	—	3 Min.	7 Min.	12 Min.
Stillstand	momentan	6 „	15 „	24 „
Zerfall	momentan	10 „	18 „	28 „
Bei trübem Licht.				
Rotationsbewegungen	—	8 „	10 „	50 „
Stillstand	momentan	20 „	30 „	1¼ Std
Zerfall	momentan	30 „	40 „	1½ „

Das Phenylakridin $C_6H_4<\begin{matrix}N\\C\text{-}C_6H_5\end{matrix}>C_6H_4$, welches durch Einführung von Phenyl in den Pyridinkern des Akridins entsteht, unterscheidet sich nur unmerklich

in seiner Wirkung von letzterem, indem nur wenige Minuten bis zu 1/4 Stunde früher als beim Akridin Wirkung eintritt. Ganz gewaltig aber zeigt sich hier der Einfluss des direkten Sonnenlichtes:

Bei einer zugesetzten Lösung 1 : 20000 tritt sofort Rotationsbewegung ein, die nach 2 Minuten aufhört; sogleich tritt der körnig-blasige Zerfall ein.

Dies im Verhältnis zur Wirkung derselben Konzentration bei trübem Licht, ja selbst bei klarem Licht, vermag das oben von der Wirkung der Sonnenstrahlen gesagte zu illustrieren.

III. Methylakridin.

	1 : 1000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	1 : 40000	1 : 100000
Bei klarem Licht.						
Rotationsbewegungen	—	—	1 Min.	10 Min.	20 Min.	35 Min.
Stillstand	mo-	mo-	3 „	15 „	35 „	50 „
Zerfall	ment.	ment.	5 „	20 „	38 „	1 Std.
Bei trübem Licht.						
Rotationsbewegungen	—	—	5 „	20 „	40 „	nach 24 Std.
Stillstand	mo-	mo-	20 „	35 „	1 Std.	noch keine
Zerfall	ment.	2 Min.	21 „	45 „	1 1/4 Std.	Ver- änderg. wahr- nehmbar

Das Methylakridin $C_6H_4\langle^{N}_{C\text{-}CH_3}\rangle C_6H_4$ entsteht durch Einführung einer CH_3-Gruppe in den Pyridinkern des Akridins. Dieser Körper wirkt nun, wie aus der Tabelle hervorgeht, ganz bedeutend stärker als das Akridin bezw. Phenylakridin; denn Lösungen von 1 : 5000 töten bei klarem Lichte sofort, und bei Lös-

ungen von 1 : 100000, also Verdünnungen von 1 : 200000 tritt bei Einwirkung von hellem Licht nach 1 Stunde der Zerfall ein. Eine wie grosse Rolle die Art der Beleuchtung spielt, geht recht frappant aus der Wirkung letzterer Konzentration hervor: Während bei klarem, hellem Licht die Paramaecien nach 1 Stunde zerstört sind, ist bei trüber Beleuchtung nach 24 Stunden noch keine Veränderung in Bewegung und Form wahrnehmbar. — Es sei schon hier auf die auch von Grethe konstatierte verstärkte Wirkung der Stoffe durch Eintritt von der Methylgruppe hingewiesen.

IV. Akridinfarbstoffe.

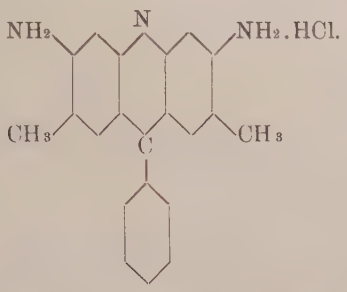
Die nun folgenden Substanzen gehören sämtlich zur Gruppe der Akridinfarbstoffe, die aus dem Akridin durch Eintritt verschiedener Radikale entstehen. Ihre salzsauren Salze, die ich untersuchte, sind in Wasser mit starker, je nach der Substanz verschieden farbiger Fluorescenz löslich.

a) Benzoflavin.

	1 : 1000 1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	1 : 40000	1 : 80000	1 : 100000	1 : 150000
Bei klarem Licht.							
Rotationsbeweg.	—	mom.	mom.	7 Min.	10 Min.	15 Min.	—
Stillstand . . .	mom.	1 Min.	4 Min.	10 „	15 „	35 „	60 Min.
Zerfall		3 „	8 „	20 „	30 „	40 „	1¼ Std.
Bei trübem Licht.							
Rotationsbeweg.	—	mom.	mom.	10 „	35 „	—	—
Stillstand . . .	mom.	2 Min.	5 Min.	30 „	60 „	1½ Std.	2¾ Std.
Zerfall		5 „	15 „	36 „	1¼ Std.	1¾ „	3 „

Das Benzoflavin ist ein orangegelbes Pulver, das in Wasser mit grünlichgelber Farbe und stark grünlicher Fluorescenz löslich ist. Es ist das salzsaure

Diamidophenyldimethylakridin und hat die Konstitutionsformel:



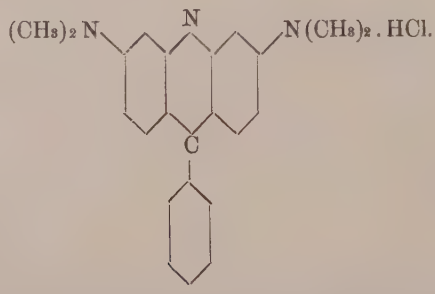
Das Benzoflavin übertrifft an Giftigkeit für Paramaecien alle bisher von mir untersuchten Stoffe ganz bedeutend. Ein Tropfen einer Lösung 1 : 5000 einem Jauchetropfen sogar bei trübem Licht hinzugesetzt, also eine Verdünnung von 1 : 10000, bringt sofort die Tierchen unter intensiver grüngelber Färbung zum Zerfall. Selbst Lösungen von 1 : 20000, bei trübem Licht hinzugesetzt, führen sofort Rotationsbewegungen herbei und schon nach 15 Minuten kommt es zum Zerfall. Verdünnungen von 1 : 300000 führen nach 3 Stunden den Zerfall herbei, während derselbe bei hellem Licht schon nach $1^1/_4$ Stunden eintritt. Vergleicht man das Benzoflavin mit der Wirkung des Chinins, so tritt seine Giftigkeit ganz gewaltig hervor. Während Chinin in einer Lösung 1 : 25000 zugesetzt, Paramaecien überhaupt nicht mehr zu töten imstande ist, tötet Benzoflavin in einer zugesetzten Lösung 1 : 40000, also einer noch viel weniger konzentrierten, dieselben durchschnittlich in einer halben Stunde.

Auch wirkt es bei weitem stärker als γ-Phenyl-p-Methoxychinaldin, welches in einer zugesetzten Lösung 1 : 100000 keine Wirkung innerhalb 24 Stunden mehr hervorbringt.

b) Akridinorange.

	1 : 1000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	1 : 40000
Bei klarem Licht.					
Rotationsbewegung	—	mom.	4 Min.	6 Min.	10 Min.
Stillstand	moment.	5 Min.	8 „	10 „	35 „
Zerfall		7 „	10 „	15 „	40 „
Bei trübem Licht.					
Rotationsbewegung	—	3 „	9 „	35 „	1 Std.
Stillstand	moment.	20 „	30 „	1 Std.	3 „
Zerfall		30 „	40 „	1¼ „	3¼ „

Der zweite Farbstoff, dessen Wirkung auf Paramaecien ich prüfte, war das Akridinorange, ein orangerotes, in Wasser mit gelber Farbe und gelbbräunlicher Fluorescenz lösliches Pulver. Es ist das Tetramethylphenyldiamidoakridin von der folgenden Konstitutionsformel:



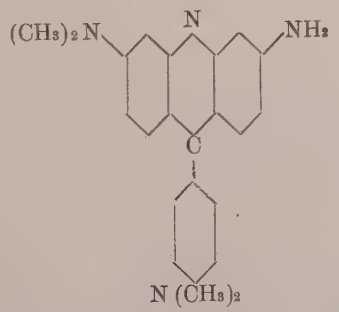
Bei einer Vergleichung mit dem vorigen Farbstoff ergibt sich, dass das Akridinorange bei weitem nicht für Paramaecien so giftig wirkt. Lösungen von 1 : 40000 bringen hier das hervor, was das Benzoflavin in einer Lösung 1 : 100000 bereits vermag. Es wirkt ferner bedeutend schwächer als Methylakridin, was ein Blick auf die Tabellen ergiebt, dagegen ist es stärker in seiner Wirksamkeit als das Akridin selbst

bezw. das Phenylakridin. Es steht mithin in seiner Wirksamkeit zwischen Benzoflavin und Methylakridin einerseits und Akridin und Phenylakridin anderseits.

c) Rheonin.

	1:1000	1:5000	1:10000	1:20000	1:40000	1:100000
Bei klarem Licht.						
Rotationsbewegung	—	—	3 Min.	10 Min.	15 Min.	1 Std.
Stillstand	mom.	mom.	10 „	20 „	40 „	1½ „
Zerfall	mom.	8 Min.	11 „	23 „	48 „	1½ „
Bei trübem Licht.						
Rotationsbewegung	—	mom.	5 „	55 „	1½ Std.	nach 24 Std noch keine Veränderung in der Bewegung
Stillstand	mom.	15 Min.	30 „	1½ Std.	3 „	
Zerfall	mom.	18 „	35 „	1½ Std.	3¼ „	

Das Rheonin ist ein braunes, in Wasser mit braungelber Farbe und grüner Fluorescenz lösliches Pulver. Seine chemische Konstitution ist noch nicht hinreichend erforscht; wahrscheinlich ist es das Chlorhydrat des Tetramethyltriamidophenylakridins von der Konstitutionsformel:

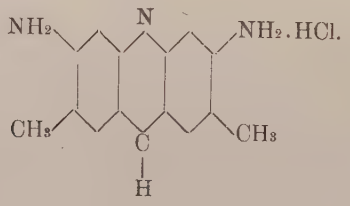


Seine Wirkung ist, wie aus der Tabelle ersichtlich, der des Akridinorange sehr ähnlich. Geringe Differenzen, die sich zeigen, kommen nicht in Betracht und können wohl von nicht zu vermeidenden Belichtungsdifferenzen herrühren.

d) Akridingelb.

	1:1000 1:5000	1:10000	1:20000	1:40000	1:80000	1:100000	1:150000
Bei klarem Licht.							
Rotationsaeweg.	—	—	3 Min.	8 Min.	14 Min.	15 Min.	55 Min.
Stillstand . . .	mom.	mom.	8 „	15 „	25 „	35 „	65 „
Zerfall			10 „	20 „	35 „	38 „	1Std. 20′
Bei trübem Licht.							
Rotationsbeweg.	—	—	5 „	13 „	35 „	50 „	2½ Std.
Stillstand . . .	mom.	mom.	20 „	33 „	1 Std.	1¼ Std.	3 „
Zerfall		3 Min.	23 „	35 „	1 Std. 5′	1½ „	3¼ „

Das Akridingelb ist das Chlorhydrat des Diamidodimetylakridins von der Konstitutionsformel



Es ist ein gelbes, in Wasser mit gelber Farbe und stark grüner Fluorescenz lösliches Pulver.

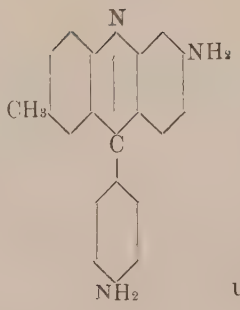
Das Akridingelb ist sowohl in seinem physikalischen Verhalten wie in seiner chemischen Konstitution dem Benzoflavin äusserst ähnlich. Die Amidogruppen und die Methylreste sitzen an gleicher Stelle wie beim Benzoflavin; der Unterschied liegt einzig darin, dass bei letzterem noch ein Phenyl in γ-Stellung enthalten, während beim Akridingelb daselbst nur ein H vorhanden ist. Die Untersuchung dieses Stoffes ergab denn auch, wie die Tabelle zeigt, eine Wirkung, die der des Benzoflavin als gleichartig betrachtet werden kann: Auch hier ist bei Zusatz einer Lösung 1:5000

sofortiger Zerfall zu konstatieren, eine Lösung 1 : 100000 tötet bei klarem Licht innerhalb 38 Minuten. Auch darin stimmt das Akridingelb mit dem Benzoflavin überein, dass beide in zugesetzten Lösungen 1 : 200000, also einer Verdünnung von 1 : 400000, bei trübem Licht nach 24 Std. keine Veränderung der Paramaecien in Bewegung und Form erkennen lassen.

Das Akridingelb war ein in verschiedener Weise interessanter Körper für meine Untersuchungen. Auf mein Ersuchen wurde er daher dem pharmakologischen Institute von dem Farbwerk Mühlheim zugesandt. Es galt nämlich, die Ursache der verschiedenen Wirkung der von mir untersuchten Substanzen zu ermitteln, wobei in erster Linie die chemische Zusammensetzung der Körper berücksichtigt werden musste.

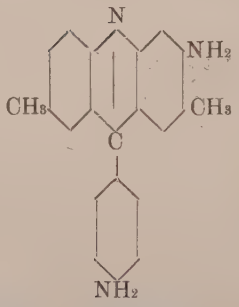
Methylakridin und Benzoflavin, die beiden, die anderen an Giftigkeit für Paramaecien weit überragenden Substanzen, haben das gemeinsam, dass in ihnen das Methyl an C gebunden vorkommt, wenn auch nicht in der gleichen Stellung; denn beim Methylakridin sitzt das Methyl in γ-Stellung, beim Benzoflavin in β-Stellung. Nun hat, wie oben bemerkt, schon Grethe konstatiert, dass der Eintritt von Methyl die Wirkung der Substanzen erhöht. Dies möchte ich auf Grund meiner Untersuchungen dahin praecisieren, dass das an C gebundene Methyl die gesteigerte Wirkung der Substanzen hervorbringt. Für diese Theorie sprechen ferner Prof. Tappeiners Untersuchungen, welcher fand, dass das

Methylphosphin

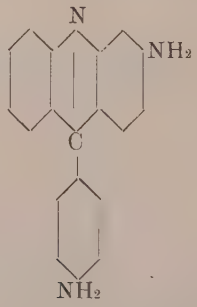


und

Dimethylphosphin



ganz bedeutend stärker wirken als das gewöhnliche Phosphin



des Handels, und bei den Akridinderivaten meine Untersuchung des Akridingelbs, dessen Wirkung auf gleiche Stufe mit der des Benzoflavin und Methylakridin gestellt werden muss und eben wie diese ein an C gebundenes Methyl besitzt.

Ferner dürfte der Schluss nicht ganz unberechtigt erscheinen, dass das Phenyl in γ-Stellung keine gesteigerte Wirkung hervorzubringen vermag.

Auch in dieser Richtung ist das Akridingelb interessant. Es ist nämlich mit Ausnahme des Methylakridins, das hierbei ausser Betracht kommt, das einzige Akridinderivat, das kein Phenyl in γ-Stellung enthält, wovon es sich, wie bereits erwähnt, einzig vom Benzoflavin unterscheidet. Da nun kein wesentlicher Unterschied zwischen dem Benzoflavin und dem Akridingelb wie zwischen dem Akridin und Phenylakridin besteht, so dürfte die Anwesenheit des Phenyl in γ-Stellung als indifferent betrachtet werden.

Sehr schwer zu beantworten wäre dagegen die Frage, worauf die stärkere Wirkung des Benzoflavin und Akridingelb vor dem Methylakridin beruht. Man könnte das in ihnen doppelt vorhandene Methyl geltend machen, was aber durch die Tappeinerschen Versuche unwahrscheinlich gemacht wird, aus denen hervorgeht, dass das Dimethylphosphin vor dem Methylphosphin keine erheblich stärkere Wirkung besitzt.

Da dürfte man wohl nicht fehl gehen, wenn man ein zweites Moment, das nicht so leicht zu prüfen ist, gerade aber bei den Akridinderivaten eine wichtige Rolle zu spielen scheint, mit in Betracht zieht, nämlich das physikalische Verhalten der Substanzen. Hierauf möchte ich auch die gesteigerte Wirkung des Akridinorange und Rheonin vor dem Akridin bezw. Phenylakridin zurückführen; denn die in ihnen enthaltenen Amidogruppen dürften

kaum als die Wirkung verstärkende Faktoren angesehen werden, da deren Einführung in Phenylchinoline die Wirkung sogar umgekehrt erheblich abschwächt, wie die Untersuchungen von Grethe mit Amido- und Acetamido -γ- Phenylchinolin lehren.

In der That besitzt nun das Benzoflavin und das Akridingelb in ihren Lösungen eine bedeutend stärkere Fluorescenz als das Methylakridin, wie andrerseits die Lösungen des Akridinorange und Rheonin stärker fluorescieren als die des Akridin und Phenylakridin.

Aber daraus Schlüsse ziehen zu wollen auf die verschiedene Wirksamkeit der Substanzen schon jetzt, wo die Rolle, die das Licht bei diesen Stoffen spielt, noch in Dunkel gehüllt ist, dürfte mit Recht als ein spekulatives Unternehmen zurückgewiesen werden, weshalb ich mich nur mit einem Hinweis auf etwaige physikalische Wirkungen beschränken will.

Diesem Schlussergebnis meiner Untersuchungen möchte ich noch einige Worte über deren eventuelle therapeutische Bedeutung hinzufügen. Nachdem Prof. Tappeiner die auffallende Thatsache konstatiert hatte, dass die Phenylchinoline und Phosphine auf dieselben niederen Organismen wirken, und zwar in noch stärkerer Weise, wie das Chinin, andere hingegen ebenso wenig schädigen wie dieses, so war es sehr verlockend, diese Substanzen bezüglich ihres Verhaltens gegenüber Malariaparasiten zu untersuchen. Auf Veranlassung von Prof. Tappeiner wurden denn auch auf der Klinik von Nothnagel in Wien und von v. Ziemssen in München, die in Frage stehenden Körper geprüft, und

es ergab sich[1]), dass sie zwar einen zweifellosen Einfluss auf Malariafieber üben, der aber nicht hinreichend ist, um diese Substanzen als Heilmittel bei Intermittens anzusehen.

So dürften denn auch die anderen Akridinderivate a priori für die therapeutische Behandlung bei Malaria vorläufig noch nicht in Frage kommen.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Tappeiner für die Anregung zu dieser Arbeit und das ihr stets zugewandte Interesse, wie Herrn Dr. med. Jodlbauer für gütige Unterstützung bei Anfertigung derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

[1]) Mannaberg, Ueber die Wirkung von Chininderivaten und Phosphinen bei Malariafieber.
Deutsch. Arch. f. klin. Med. V.